DOL – Dor On Line

ISSN: 2446-6670

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

Edição de dezembro de 2020
Ano 20 - Número 245

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 6, n. 7 Novembro/Dezembro de 2020) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 245

Chamada da Edição

Caros leitores, nesta última edição do ano de 2020, trazemos as perspectivas no tratamento da dor crônica com a musicoterapia como tema de nosso editorial. Na seção de Divulgação Científica, temos alertas tratando da quantificação da dor neonatal, a relação da dor crônica e o COVID-19 e também como tratá-la, a dor miofascial cervical e a eletroacuputura e a responsabilização da crise de opioides americana. Na nossa seção de Ciência e Tecnologia, temos alertas sobre um analgésico que age simultaneamente no sistema glumatatérgico e opioide, o antagonismo seletivo das isoformas da NOS, o papel da nNOS na dor e a ansiedade, o papel do receptor S1PR1 na tolerância opioide e mais um avanço no entendimento das vias da dor. Boa Leitura!

Editorial do mês:

Perspectivas sobre o uso da musicoterapia no tratamento da dor crônica

Eduardo Lima Wândegae* Cristiane Flora Villarreal **

Desde os primórdios das civilizações, a música vem sendo utilizada para diversos fins na sociedade: lazer, socialização, conforto físico e emocional, e espiritualidade, por exemplo. Sua consolidação como uma alternativa terapêutica aconteceu no século XX, com o advento da psicanálise, e, desde então, sua eficácia tem sido comprovada no alívio dos sintomas de algumas doenças, sobretudo das neuropsiquiátricas. A aplicação da música no âmbito clínico é denominada musicoterapia, sendo realizada por profissionais habilitados, os musicoterapeutas, e é baseada em evidências científicas. Consiste de um procedimento não invasivo, de baixo custo e relativamente seguro, com pouco risco físico e moderado risco psicológico, o qual está associado ao desencadeamento de emoções fortes. Entre os possíveis benefícios terapêuticos da musicoterapia, a analgesia tem merecido destaque, porém essa modalidade terapêutica ainda não faz parte da rotina clínica de tratamento da dor aguda e crônica. Por outro lado, a demanda por abordagens não farmacológicas no manejo da dor crônica é cada dia maior. Esse fenômeno parece refletir o envelhecimento populacional, que leva ao aumento da prevalência de dor crônica, elevando o consumo de medicamentos e, consequentemente, dos seus efeitos adversos, além do risco de abuso de analgésicos pelos pacientes. Dessa forma, a inclusão de abordagens não farmacológicas, como a musicoterapia, no tratamento da dor crônica torna-se cada vez mais necessária.

O uso da música como recurso terapêutico para dor crônica é justificado pelo modelo biopsicossocial da dor: a dor é influenciada sobretudo por fatores biológicos, sociais e psicológicos. Como a música pode impactar em componentes emocionais e cognitivos, sua aplicação pode modular a percepção da dor. Além disso, musicoterapia melhora a qualidade de vida dos pacientes, o que no caso dos portadores de dor crônica pode ser grande benefício, já

que eles tendem a desenvolver problemas psicológicos e psiquiátricos, e enfrentar consequências graves na saúde como incapacitação progressiva e isolamento social. Nesse perfil de paciente a música pode reduzir não apenas os níveis de dor, mas também os de ansiedade, embora os mecanismos envolvidos não sejam totalmente compreendidos. Existe a hipótese de que, ao reduzir os pensamentos catastróficos sobre a dor, a música diminui a percepção dolorosa dos pacientes. Nesse contexto, as preferências pessoais a uma determinada música e as características emocionais do paciente influenciam na ação da musicoterapia, já que estímulos sonoros que são familiares e selecionados pelo próprio paciente tendem a produzir maior analgesia, possivelmente por causa da sensação de autocontrole que eles geram.

Além do efeito psicossocial, evidências apontam que a musicoterapia pode ativar o sistema descendente inibitório, que consiste de um sistema de analgesia endógena capaz de modular a intensidade da dor, regulando os estímulos nociceptivos que chegam ao sistema nervoso central (SNC). O sistema descendente inibitório sofre influência de processos cognitivos e emocionais que podem ser alterados pela música, como a sensação de prazer. De fato, já foi demonstrado que a música pode aumentar os níveis de opioides endógenos e ativação de receptores opioides no SNC, ativando as vias endógenas de analgesia. Ademais, os centros cerebrais de recompensa também são modulados por aspectos psicoafetivos, por exemplo, a familiaridade à música e o prazer associado estão atrelados à ativação do circuito mesocorticolímbico da dopamina, o que pode estar envolvido nos efeitos analgésicos e ansiolíticos da musicoterapia. Outro mecanismo proposto é a distração, ou seja, a mudança do foco de atenção em outro estímulo que não seja a dor pode levar à redução da percepção dolorosa. Nesse mecanismo, o envolvimento de regiões corticais e da

substância cinzenta periaquedutal tem sido proposto. Diante do exposto, a hipótese principal é que a analgesia promovida pela música é primariamente de mediação central, sendo consequência de uma regulação multimodal que afeta os componentes sensorial-perceptivo e emocional da dor.

Com o intuito de ampliar a aplicabilidade da música como ferramenta terapêutica, a utilização de aplicativos de música tem sido considerada para pacientes com dor crônica. Essa ferramenta poderia ampliar o acesso dos pacientes ao tratamento, reduzir custos e aumentar as possibilidades de aplicação. Essa maior autonomia em relação ao ambiente clínico-hospitalar seria benéfica a uma parcela da população com dor crônica, que geralmente tem alta demanda de recursos financeiros e tempo em consultas e tratamentos, acarretando impactos negativos na sua vida social e estado psicológico. Por outro lado, quando a música traz emoções negativas à tona, a sensação dolorosa pode piorar, tornando a musicoterapia uma prática complexa que exige monitorização profissional e abordagem personalizada. Dessa forma, a viabilidade e eficácia da utilização de aplicativos de música como adjuvantes no controle da dor crônica ainda precisam ser mais bem investigadas.

O envelhecimento populacional mundial tem trazido grandes desafios à terapêutica, e entre eles, a necessidade de novas abordagens eficazes e seguras para o controle da dor crônica. As opções medicamentosas para essa condição ainda apresentam limitação clínica, uma vez que são ineficazes para muitos pacientes e possuem potencial para gerar efeitos adversos graves. Nesse contexto, o valor da musicoterapia como adjuvante no tratamento da dor crônica deve ser considerado. É possível que uma parcela de pacientes alcance benefícios clínicos mais expressivos no

tratamento da dor crônica, pelo uso da terapia medicamentosa combinada à musicoterapia. Por outro lado, o nível de eficácia analgésica, assim como as bases mecanísticas da musicoterapia em pacientes com dor crônica, ainda precisam ser mais profundamente investigadas.

Referências:

1. Garza-Villarreal EA, Pando V, Vuust P, Parsons C. Music-Induced Analgesia in Chronic Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Physician. 2017;20(7):597-610. doi: 10.1101/105148
2. Warth M, Zöller J, Köhler F, Aguilar-Raab C, Kessler J, Ditzen B. Psychosocial Interventions for Pain Management in Advanced Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. Curr Oncol Rep. 2020;22(1):3. Published 2020 Jan 21. doi:10.1007/s11912-020-0870-7
3. Chai PR, Carreiro S, Ranney ML, et al. Music as an Adjunct to Opioid-Based Analgesia. J Med Toxicol. 2017;13(3):249-254. doi:10.1007/s13181-017-0621-9
4. Honzel E, Murthi S, Brawn-Cinani B, et al. Virtual reality, music, and pain: developing the premise for an interdisciplinary approach to pain management. Pain. 2019;160(9):1909-1919. doi:10.1097/j.pain.0000000000001539
5. Serafini RA, Pryce KD, Zachariou V. The Mesolimbic Dopamine System in Chronic Pain and Associated Affective Comorbidities. Biol Psychiatry. 2020;87(1):64-73. doi:10.1016/j.biopsych.2019.10.018
6. Kahloul M, Mhamdi S, Nakhli MS, et al. Effects of music therapy under general anesthesia in patients undergoing abdominal surgery. Libyan J Med.

2017;12(1):1260886.
doi:10.1080/19932820.2017.1260886

*Aluno de Iniciação Cientifica/Extensão - UFBA

** Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia- UFBA

1. Quantificação da dor neonatal como suporte para protocolos clínicosl

Quantificação da dor neonatal como suporte para protocolos clínicos

Os bebês nascidos prematuramente são expostos a diversos procedimentos invasivos que colaboram para a carga de dor. Muitas vezes são submetidos a isso na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), o que pode acarretar efeitos adversos no desenvolvimento da criança a longo prazo.

O estudo teve como objetivo estimar a gravidade da dor de procedimentos neonatais individuais para entender sua contribuição específica à carga geral de dor de neonatos hospitalizados. Para isso, foram analisados diversos estudos clínicos randomizados que avaliaram a dor e produziram escores para quantificá-la.

Houve a extração dos escores de dor relacionados à reatividade mais próxima à execução do procedimento invasivo. Para estimar a gravidade da dor, foram utilizados escores publicados derivados de ferramentas de avaliação da dor neonatal. Após a análise, os principais procedimentos foram divididos em 5 grupos de gravidade: leve, leve a moderado, moderado, grave e muito grave. A punção lombar, punção arterial periférica, intubação endotraqueal e injeção intramuscular foram os procedimentos de classificação mais alta.

Os resultados reforçam a necessidade de fornecer analgesia apropriada para bebês submetidos a procedimentos de UTIN. Além disso, essa análise fornece um primeiro passo no processo de quantificação dessa carga de dor para bebês que é essencial para medir o impacto adverso de procedimentos dolorosos repetidos e introduzir estratégias preventivas de acordo com a carga de dor do procedimento utilizado.

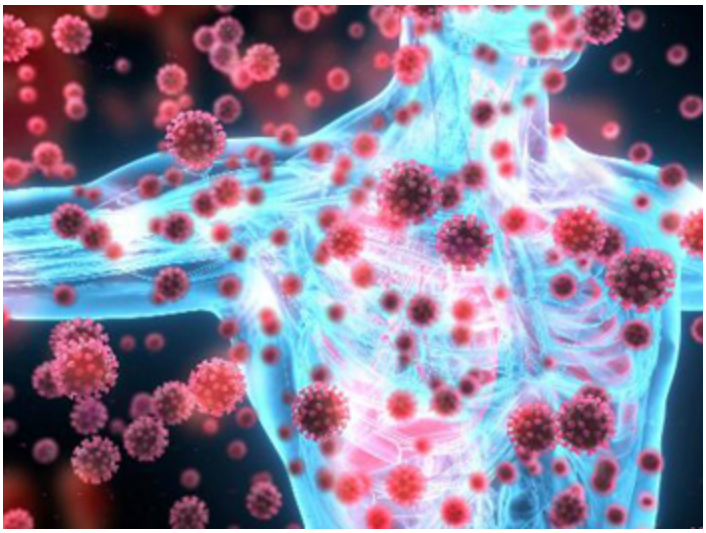
Anne Caroline Nunes Carmo

Referência: Laudiano-Dray MP, Pillai Riddell R, Jones L, et al. Quantification of neonatal procedural pain severity: a platform for estimating total pain burden in individual infants. Pain. 2020;161(6):1270-1277. doi:10.1097/j.pain.0000000000001814

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

2. A potencial consequência da pandemia de COVID-19 na dor crônica

Pandemia e dor crônica - uma possível associação



A pandemia de COVID-19 tem impactado a vida de pessoas do mundo todo. Além de afetar a saúde física dos infectados, outros também foram igualmente afetados em virtude do isolamento social, incertezas sobre o futuro, medo e a própria crise econômica instalada.

Desta forma, estudiosos buscam relacionar as consequências deste contexto na dor dos indivíduos, incluindo as possibilidades de associações: (1) A dor crônica como resultado de uma síndrome pós-viral ou um dano aos órgãos afetados pelo vírus, (2) piora da dor em razão da exacerbação da dor pré-existente em certas condições físicas e mentais e, (3) dor crônica em indivíduos não infectados por aumento de fatores de risco existentes (inatividade, medo, ansiedade).

Os desfechos em longo prazo de infecções virais são pouco estudados. Contudo, algumas doenças já observadas mostram a permanência de uma síndrome pós-viral caracterizada por dor, fadiga e alteração de memória por até 1 ano após a infecção. Esse e diversos outros achados mostram que a infecção viral pode desencadear dor crônica generalizada ou regional, principalmente em pessoas que apresentam severidade e duração suficientes para interromper as atividades diárias.

Na via contrária, existem evidências que indicam o aumento da susceptibilidade dos indivíduos que convivem com dor crônica de adquirirem infecções virais. Isto pode ocorrer devido a uma diminuição de resposta imune nesses indivíduos, sendo ainda mais provável com a concomitância de fatores de risco como depressão, baixa qualidade de sono e uso de opioides.

Outra consequência que pode causar exacerbação de sintomas, inclui o acesso dificultado aos serviços de saúde para pessoas com dores crônicas, provocado pela diminuição da oferta de serviços para manejo da dor, filas mais prolongadas e ainda remanejamento de profissionais para combate as urgências hospitalares durante a pandemia. Este cenário é visto até mesmo para aqueles que se encontram internados, considerando que as tecnologias para manejo da

dor são vistas com menor importância diante das urgências hospitalares em tempo de pandemia.

As estratégias sugeridas para reduzir os efeitos descritos incluem a mobilização de serviços de reabilitação para garantir o acesso das pessoas à fisioterapia, serviços psicológicos e terapia ocupacional e a flexibilização dos profissionais da saúde para a telemedicina. Ademais, serviços de saúde mental devem estar preparados para identificar aumento de abuso de substâncias, violência doméstica e sinais de alerta de suicídio. É igualmente importante ressaltar o cumprimento das recomendações sugeridas pelas organizações internacionais, como a OMS, pelos especialistas e a comunidade acadêmica, em vista a reduzir as consequências drásticas da pandemia de COVID-19.

Laura Borges Lopes Garcia Leal

Referência: Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. Pain. 220;161(8):1694-1697. doi:10.1097/j.pain.0000000000001950

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

3. Considerando o aumento em potencial da dor crônica após a pandemia de COVID-19

Como lidar com os novos desafios em dor após a pandemia?

A difusão da COVID-19 pelo mundo trouxe não só a doença em si mas também estressores psicossociais como problemas financeiros, incerteza sobre o futuro, medo da doença e a perda de contato social devido ao isolamento. Aliado a este quadro, pode-se acrescentar o estresse advindo da publicação de notícias conflitantes pela mídia. Neste contexto, o presente estudo objetivou analisar as potenciais consequências da COVID-19 atrelada à dor crônica.

A primeira sequela em potencial seria a dor crônica advinda de uma infecção viral aguda. Um estudo realizado com profissionais de saúde demonstrou que pessoas que contraíram a SARS (síndrome respiratória aguda grave) causada por outro tipo de coronavírus, desenvolveram mialgia, depressão e problemas no sono por aproximadamente 2 anos. Os achados implicam que várias doenças virais são capazes de gerar dor crônica local ou generalizada.

Outra conseqüência importante seria a dor crônica atrelada a infecção que causa a COVID-19, já que a saúde mental

também é afetada como mostra um estudo realizado com pacientes e profissionais da saúde infectados por SARS que desenvolveram transtorno de estresse pós-traumático. Vale lembrar que isto gera um ciclo vicioso, já que os problemas psicológicos acarretam em diminuição da resposta imune que por sua vez pode dificultar a recuperação do paciente.

Há ainda os pacientes que podem desenvolver exacerbação da dor crônica sem ter uma infecção de fato, já que estudos demonstram que a angústia psicológica, atividade física reduzida e problemas no sono são capazes de levar ao desenvolvimento de dor crônica geral ou local.

É possível observar que o impacto da pandemia de COVID-19 afetará infectados e não infectados, devido aos estressores físicos, psicológicos e sociais. Para lidar com estes novos problemas deve-se levar em conta não apenas o aspecto físico, mas também o quadro psicológico do paciente. Além disso, também faz-se necessária a melhor adaptação de pacientes e profissionais da saúde aos recursos da telemedicina e telessaúde. Outras sugestões também incluem a formação de registros que englobem pacientes infectados, incluindo os que já sofrem de dor crônica para melhor acompanhamento e aplicação de telessaúde.

Assim, o reconhecimento de novos portadores da dor crônica ou exacerbações de dores pré-existentes e a aplicação de tratamento direcionado e imediato são medidas em potencial para lidar com a nova realidade de tratamento em dor pós-pandemia.

Giovanna França Alves

Referência: Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic . Daniel J Clauw , Winfried Häuser , Steven P Cohen , Mary-Ann Fitzcharles . Pain. 2020 Aug; 161 (8): 1694-1697.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

4. O impacto da apneia obstrutiva do sono na prescrição de opioides entre veteranos de guerra

A apneia obstrutiva do sono é associada com a prescrição de opioides

O transtorno de estresse pós-traumático, comum em veteranos de guerra, está associado com a alta prevalência de dor crônica e aguda, assim como o uso de opioides. Além disso, a apneia obstrutiva do sono (AOS), caracterizada pelas alterações nos padrões normais de respiração, é uma síndrome frequentemente comórbida à essa condição. Assim, o objetivo do estudo é verificar a associação entre a AOS e a prescrição de opioides a partir de uma coorte nacional de veteranos de guerra.

Trata-se de um estudo norte-americano envolvendo 1.149.874 indivíduos, representados por aqueles que contribuíram nas operações de Iraqi Freedom, Enduring Freedom e New Dawn e inscritos no serviço de cuidado da Veteran Health Administration (VHA). Ademais, avaliou-se a prescrição de opioides durante o ano mais recente desde a última visita clínica ao VHA, além da verificação do diagnóstico de AOS.

Os resultados apontam que 88,1% dos indivíduos não receberam prescrição de opioides, entretanto, 9,4% e 2,5% apresentaram prescrição de opioides para condições de dor aguda e crônica, respectivamente. Cabe ressaltar que quase 30% dos participantes com AOS receberam prescrições de opioides.

Por fim, verificou-se que os indivíduos com AOS são duas vezes mais propensos à receber prescrição de opioides, fato que independe da dose ou duração do tratamento. Esses dados fundamentam a hipótese de que AOS pode ser um fator de risco associado à prescrição de opioides. Todavia, mais estudos devem ser realizados para fundamentar essa associação entre fatores relacionados com a má qualidade do sono, dor e a necessidade do seu controle utilizando analgésicos.

Mariana Lôbo Moreira

Referência:

1. Chen K, Yaggi HK, Fiellin DA, et al. Associations between obstructive sleep apnea and prescribed opioids among veterans [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. Pain. 2020;10.1097/j.pain.0000000000001906.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

5. Efeitos da eletroacupuntura e biofeedback na dor miofascial cervical

A eletroacupuntura é mais eficaz que o biofeedback na dor miofascial cervical

A dor cervical é uma queixa frequente entre as pessoas, mais prevalente em mulheres, e pode ser causada por diversos fatores, tais como: trauma, alterações musculoesqueléticas e degenerativas da coluna, doenças crônicas inespecíficas, entre outros. Um subtipo dessa desordem dolorosa é a síndrome da dor miofascial cervical (SDMC), caracterizada por contração da fáscia (envoltório muscular), tensão muscular e pontos gatilho que diminuem a mobilidade da coluna.

Existem várias intervenções para minimizar ou prevenir a dor cervical, incluindo medicamentos anti-inflamatórios, tai chi, ioga, meditação, alongamentos e acupuntura. Além destas, pesquisas recentes têm investigado o uso da eletroacupuntura (EA), que consiste na aplicação de estímulos elétricos nos pontos de acupuntura, e do biofeedback, um aparelho que registra a intensidade da contração muscular realizada pelo paciente durante a interação com jogos (estímulo visual). Estudo realizado no

Irã, buscou determinar os benefícios clínicos da eletroacupuntura e da terapia de biofeedback em adição ao tratamento convencional (medicamentos, exercícios e alongamentos) em pacientes com síndrome da dor miofascial cervical.

Para isto, foram selecionados 50 indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico de SDMC, divididos em dois grupos de 25 pacientes cada. Todos os pacientes receberam o tratamento convencional: realizaram em casa exercícios isométricos e alongamentos dos músculos do pescoço e ombros e utilizaram 7,5 mg de meloxicam uma vez ao dia. Além disso, um grupo recebeu EA por 20 minutos e o outro grupo biofeedback por 30 minutos, duas vezes por semana, durante três semanas. Ambas as modalidades trouxeram benefícios para os pacientes, mas a EA foi superior ao biofeedback na redução da intensidade da dor, da incapacidade funcional, no aumento do limiar de dor e na melhora da amplitude de movimento cervical. Estes efeitos foram mantidos por até 3 meses após os tratamentos.

Portanto, é possível propor que a eletroacupuntura é uma modalidade complementar ao tratamento convencional mais eficaz que o biofeedback para a síndrome da dor miofascial cervical, podendo ser adotada na prática clínica para promover maior redução da dor nos pacientes.

Daisy Oliveira Costa

Referência: Eslamian F, Jahanjoo F, Dolatkhah N, Pishgahi A, Pirani A. Relative Effectiveness of Electroacupuncture and Biofeedback in the Treatment of Neck and Upper Back Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial. Arch Phys Med Rehabil. 2020;101(5):770-780. doi:10.1016/j.apmr.2019.12.009

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

6. Empresa chave na crise dos opioides se declara culpada de acusações judiciais

Marketing enganoso e propina em troca de vendas do OxyContin® fazem parte da história da Purdue Pharma LP

A prescrição indevida e o consumo desenfreado de opioides nos Estados Unidos já provocou a morte de quase 450 000 pessoas por overdose no período de 1999 a 2018. Um dos motivos que possibilitou essa crise na saúde foi a utilização intensificada da Oxicodona, derivado semi-sintético da morfina, que em 1996 começou a ser produzida e comercializada pela Purdue Pharma LP com o nome de OxyContin ® com a garantia de causar menos dependência.

Na última década, a fabricante já esteve envolvida em diversas ações judiciais, sendo que a principal acusação era a responsabilidade pela epidemia dos opioides devido à falsa promoção do baixo risco de dependência. No ano de 2020, a Purdue Pharma também foi associada em uma investigação que consistia em averiguar grupos farmacêuticos que financiavam ilegalmente um provedor de sistemas de informação em saúde. O esquema tinha o objetivo de divulgar alertas que influenciavam médicos a prescreverem mais opioides para pacientes com dor crônica.

A gestão da empresa sempre alegou ser inocente e estar conforme as especificações das legislações. Entretanto, no episódio judicial mais recente, a mesma se declarou culpada por infringir o estatuto federal anti-propina, que incrimina o oferecimento de suborno para profissionais da saúde em troca de estimular a prescrição de produtos que têm cobertura pelo seguro do governo. Também foi constatada a fraude de leis do Food and Drug Administration, órgão sanitário regulador americano.

Ao aceitar o acordo proposto pelo departamento de justiça, a Purdue Pharma LP concordou em pagar uma multa bilionária. Todavia, em virtude de seu processo de recuperação judicial vigente, ela ficará isenta de pagar boa parte do acordo. Tal decisão foi alvo de julgamentos, já que para muitos a declaração foi uma estratégia da empresa para se defender das dívidas causadas pelas diversas indenizações. Outra questão que os críticos consideram é o fato que os responsáveis pelo marketing que gerou tantos danos para uma nação, deveriam ter punições mais severas e menor proteção judicial.

Maria Cecília Euclides de Oliveira

Referências:

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Opioid Data Analysis and Resources. CDC, 19 mar. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/analysis.html. Acesso em 28 nov. 2020.

2. SPECTOR, Mike. OxyContin maker Purdue Pharma pleads guilty to criminal charges. REUTERS, 24 nov. 2020. Disponível em: https://www.reuters.com/article/us-purdue-pharma-opioids-plea/oxycontin-maker-purdue-pharma-pleads-guilty-to-criminal-charges-idUSKBN2842SQ. Acesso em 28 nov. 2020.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

7. Substância que interage simultaneamente com um receptor de glutamato e um receptor opioide é promissora para tratar a dor neuropática

Analgésico dois em um - mecanismo duplo pode trazer analgesia em dobro?

O receptor mu opioide e o receptor metabotrópico de glutamato participam das vias de modulação da dor, portanto são alvos farmacológicos relevantes para o desenvolvimento de analgésicos. Enquanto o receptor opioide reduz a transmissão da dor, o receptor de glutamato

facilita a condução ascendente dos sinais dolorosos. A descoberta de uma suposta interação entre esses receptores despertou a busca por novos fármacos analgésicos. Uma substância inovadora, denominada MMG22, mostrou-se capaz de bloquear o receptor de glutamato enquanto ativa, simultaneamente, o receptor opioide. Recentemente, um estudo realizado por pesquisadores americanos validou as propriedades analgésicas do MMG22 em modelo de dor neuropática.

A nova substância reduziu o comportamento associado a dor em camundongos no modelo de neuropatia de modo mais potente do que as drogas de referência, que modulam esses receptores isoladamente. Em seguida os pesquisadores avaliaram se o MMG22 gera dependência. Para tal, usaram o ensaio de preferência condicionada. Nesse teste, o animal recebe a administração da droga em uma caixa bicompartimentada, e sua preferência por um dos compartimentos é avaliada. Os animais sadios não apresentaram preferência pelo compartimento onde foi feita a administração, indicando que o MMG22 não provoca dependência. Por outro lado, os animais com dor manifestaram preferência pelo local onde receberam a administração da substância, o que pode indicar que os camundongos associam o local à sensação de analgesia. Além disso, os pesquisadores avaliaram a segurança do MMG22, e somente a constipação foi relatada como efeito adverso.

O estudo demonstra que o MMG22 é capaz de reduzir a dor neuropática e não promove efeitos adversos detectáveis, como dependência. Contudo, outros ensaios devem ser realizados a fim de compreender seu mecanismo de ação, inclusive no que tange às implicações, em níveis molecular e celular, da interação da molécula com os receptores.

Eduardo Lima Wândega

Referência: Speltz R, Lunzer MM, Shueb SS, et al. The bivalent ligand, MMG22, reduces neuropathic pain after nerve injury without the side effects of traditional opioids. Pain. 2020; doi:10.1097/j.pain.0000000000001902.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

8. Inibição seletiva de nNOS e iNOS atenua de forma diferencial a dor neuropática em ratos

A inibição farmacológica da nNOS poderia ser alvo para atenuar a dor neuropática

A dor neuropática é um tipo de dor crônica que ocorre quando os nervos sensitivos do sistema nervoso central e/ou periférico são danificados. 20% da população que apresentam dor crônica têm predominantemente dor neuropática, e isso se configura como uma das principais causas de incapacidade no mundo todo.

O óxido nítrico (NO) é um importante mediador da dor que desempenha um papel significativo nas condições de dor crônica em ambos os níveis periférico e central. O NO é sintetizado por três isoformas da sintase do óxido nítrico (NOS): neuronial (nNOS), endotelial (eNOS) e induzível (iNOS). A superprodução de NO devido a mudanças no nível das isoformas da NOS envolve processos patológicos como neurotoxicidade, choque séptico e dor neuropática, desempenhando um papel importante nos mecanismos de sensibilização central e/ou periférica.

Diante desta problemática, um grupo de pesquisadores brasileiros publicou, na revista Molecular and Cellular Neuroscience, um artigo que contribui muito para esta área. A pesquisa tinha como objetivo compreender o envolvimento da nNOS e iNOS na dor neuropática induzida por lesão de constrição crônica (ICC) do nervo ciático em ratos, e mostrar diferenças na produção de NO por meio de técnicas de sonda fluorescente.

Eles observaram que os animais com CCI exibiram hiperalgesia (exacerbação da sensibilidade à dor) mecânica e térmica, e que isso foi revertido pela administração intratecal (diretamente na medula espinal) do inibidor da nNOS. Por outro lado, o inibidor da iNOS, administrado também na medula, teve um perfil diferente, pois foi capaz de atenuar parcialmente a hiperalgesia, e em um dos testes de hiperalgesia mecânica não teve efeito. Em um segundo experimento, foi observada uma maior expressão de nNOS e iNOS em células da medula espinhal e do gânglio da raiz dorsal (onde estão localizados os corpos celulares dos neurônios da dor) nos animais com CCI, e que isso foi revertido pela administração dos inibidores da nNOS e iNOS, respectivamente.

Por último, os pesquisadores investigaram a produção de NO através de um marcador fluorescente. Eles verificaram que o grupo com CCI apresentou maior intensidade de fluorescência em relação ao grupo controle na medula espinhal e no gânglio da raiz dorsal, indicando forte produção de NO nas regiões analisadas. O mesmo padrão foi observado na porção lombossacral da medula espinhal em tecidos in vivo.

Sendo assim, os cientistas conseguiram evidências para suportar a ideia de que a produção de NO por nNOS pode modular fortemente a transmissão da dor em animais com

dor neuropática, enquanto a iNOS parece participar parcialmente no desenvolvimento de respostas nociceptivas. A partir dos resultados, o trabalho sugere que a inibição da nNOS pode ser uma estratégia vantajosa para a terapia da dor neuropática, mas que o papel controverso da iNOS justifica uma investigação mais aprofundada.

Bruna Felippe Ferreira

Referência: Rocha PA, Ferreira AFB, Da Silva JT, Alves AS, Martins DO, Britto LRG, Chacur M. Effects of selective inhibition of nNOS and iNOS on neuropathic pain in rats. Mol Cell Neurosci. 2020 Jun;105:103497. doi: 10.1016/j.mcn.2020.103497. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353527.

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

9.Neurônios que expressam nNOS no córtex pré-frontal convertem dor em ansiedade

O óxido nítrico parece ser o vilão!

Existem estudos epidemiológicos que demonstram que é muito comum a presença de doenças psiquiátricas como ansiedade e depressão em pacientes com dor crônica. Apesar disso, existem poucos estudos que tentam entender como essa correlação acontece biologicamente. Diante desta problemática, o grupo de pesquisa chinês liderado por Chun-Xia Luo, publicou na revista Nature Communication um artigo que contribui muito para esta área de pesquisa. Na

pesquisa em questão, o grupo testou a hipótese de que a ativação de neurônios do córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) que expressam a enzima nNOS (enzima que produz o óxido nítrico-NO) por projeções excitatórias oriundas do núcleo paraventricular do tálamo posterior (pPVT) está envolvida no comportamento de ansiedade em modelos de dor crônica em camundongos.

Primeiro observaram que os animais desenvolveram uma rápida hiperalgesia após indução de dor, mas o comportamento de ansiedade apareceu apenas após 3 dias. Eles observaram que a simples ativação quimiogenética de neurônios que expressam nNOS no vmPFC causou comportamento de ansiedade, semelhante ao induzido no modelo de dor, mas não causou hiperalgesia (exacerbação da sensibilidade à dor). Por outro lado, no modelo de dor a inibição desses neurônios foi capaz de reverter apenas os efeitos sobre a ansiedade. Em outros experimentos viram que a ativação das projeções excitatórias glutamatérgicas do pPVT para o vmPFC induziu hiperalgesia e ansiedade, enquanto a inibição destas projeções nos modelos de dor crônica atenuaram a hiperalgesia e induziram efeito ansiolítico. Por fim, realizaram outros experimentos de quimiogenética bastante rebuscados e verificaram que o alvo no vmPFC destes neurônios que se projetam do pPVT são justamente os neurônios que expressam nNOS. Nestes experimentos viram que quando os neurônios que expressam nNOS eram inibidos no vmPFC após a estimulação das projeções pPVT-vmPFC, os animais apresentavam comportamento ansiolítico, mas a hiperalgesia não era alterada. Sendo assim, os pesquisadores conseguiram evidências de que os neurônios do vmPFC que expressam a enzima nNOS recebem projeções excitatórias do pPVT e possuem papel chave na conversão de sinais de dor em ansiedade, mas não modulam a dor.

Verificaram, ainda, que tais efeitos dependiam do óxido nítrico (NO). Para identificar como o NO modularia este efeito, os pesquisadores investigaram a participação dos receptores AMPA do glutamato. O NO promoveu nitrosilação de proteínas que interagem com estes receptores e que promovem seu tráfego para a membrana, e aumentaram os receptores AMPA na membrana dos neurônios. Desta forma, estes mecanismos envolvidos no aumento da atividade glutamatérgica no vmPFC e a maior excitação desta região resultam em aumento de comportamento de ansiedade na dor crônica.

Os resultados deste estudo sugerem que a dor crônica resulta em comportamento de ansiedade por ativação de neurônios que expressam nNOS no vmPFC via projeções do tálamo (pPVT), resultando em liberação de NO, nitrosilação proteica, tráfego de receptores AMPA para a membrana dos neurônios piramidais do córtex, e atividade glutamatérgica local aumentada. Outros neurônios no vmPFC, ainda não identificados, e mesmo outras regiões próximas, como o córtex cingulado anterior, poderiam estar envolvidos na geração do sinal de dor.

Arthur Alves Coelho e Bruna Felippe Ferreira

Referência: Liang HY, Chen ZJ, Xiao H, Lin YH, Hu YY, Chang L, Wu HY, Wang P, Lu W, Zhu DY, Luo CX. nNOS-expressing neurons in the vmPFC transform pPVT-derived chronic pain signals into anxiety behaviors. Nat Commun.

2020 May 19;11(1):2501. doi: 10.1038/s41467-020-16198-5. PMID: 32427844; PMCID: PMC7237711

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

10. Receptor S1PR1 contribui para a tolerância e a hiperalgesia induzidas por opioides

Antagonistas do receptor de um mediador lipídico no sistema nervoso central podem ser a solução para a tolerância e a hiperalgesia induzidas por morfina

Muitas pessoas ao redor do mundo sofrem com dores crônicas de difícil manejo. Os opioides, embora empregados há séculos no tratamento da dor, apresentam algumas limitações. Seu uso prolongado pode causar tolerância, ou seja, a necessidade de doses cada vez maiores para a obtenção da analgesia. Além disso, o uso de opioides por um período extenso pode até mesmo piorar o quadro de dor, fenômeno conhecido como hiperalgesia induzida por opioides. Pesquisadores dos Estados Unidos descobriram que a morfina desregula o metabolismo de lipídeos no corno dorsal da medula espinal, resultando na maior produção de um mediador denominado S1P. Eles resolveram, então, investigar se este mediador era importante para a tolerância e a hiperalgesia induzidas pela morfina.

A S1P atua em cinco subtipos de receptores, mas o estudo demonstrou que o subtipo S1PR1 é o que contribui para o desenvolvimento de hiperalgesia e tolerância. Para chegar a

esta conclusão, os pesquisadores realizaram alguns experimentos em camundongos. No primeiro deles, os animais receberam morfina subcutânea por meio de uma bomba de infusão contínua ao longo de sete dias. Durante o período de infusão, foram feitas três administrações agudas de morfina, o que fez com que os animais desenvolvessem hiperalgesia, conforme avaliado em testes comportamentais. Os animais pré-tratados com um antagonista de S1PR1 e submetidos ao mesmo protocolo não desenvolveram hiperalgesia, demonstrando a importância da ativação deste receptor para o fenômeno.

No segundo experimento, foi utilizado o modelo de dor crônica induzida pela constrição do nervo isquiático. A constrição do nervo causou hiperalgesia nos camundongos, que foi reduzida pelo tratamento diário com morfina. Porém, o efeito da morfina diminuiu dia após dia, indicando o desenvolvimento de tolerância. O pré-tratamento com o antagonista de S1PR1 preveniu a tolerância induzida pelo opioide. O papel do receptor S1PR1 na hiperalgesia e na tolerância induzidas por morfina, foi confirmado por ensaios adicionais como o uso de RNA de interferência, avaliação de marcadores de neuroinflamação e ativação de glia.

Esse trabalho representa um avanço na compreensão dos fenômenos de tolerância e hiperalgesia induzida por opioides e pode, no futuro, contribuir para o desenvolvimento de terapias combinadas visando a prevenção destes efeitos indesejados durante o tratamento da dor.

Pedro Santana Sales Lauria

Referência: Doyle TM, Janes K, Chen Z, et al. Activation of sphingosine-1-phosphate receptor subtype 1 in the central nervous system contributes to morphine-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance in rodents [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. Pain. 2020. doi:10.1097/j.pain.0000000000001888

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

10. Uma via democrática

A dor e o agradável andam lado a lado

A informação dolorosa e tátil é enviada de diversas regiões do corpo, para a medula espinhal. Nesta região, ocorre a troca dos sinais eletroquímicos que começaram na periferia, e seguem rumo até regiões centrais do sistema nervoso central (SNC). Em recente Trabalho, Choi e colaboradores demonstraram o itinerário anatômico da informação nociceptiva (capas de induzir a dor) e tátil.

Utilizando técnicas de engenharia genéticas modernas, os autores identificaram duas populações distintas de neurônios de projeção que conectam a medula espinhal ao núcleo parabraqueal lateral (NPBL), estrutura localizada na ponte. Essas populações de neurônios de segunda ordem recebem o sinal proveniente de nociceptores e mecanoreceptores, e são sensíveis estímulos provocados por estímulos térmicos nocivos, inócuos e estímulos mecânicos. Ao enviar esse sinal para ao NPBL, esses neurônios podem desencadear tanto a sensação de dor, quanto uma sensação positiva associada ao toque.

Em resumo, esse trabalho desvendou uma via constituídas por duas populações de neurônios de projeção, que formam um trajeto do corno dorsal da medula espinhal, até a ponte. Ela é capaz de enviar tanto a informação sensorial nociceptiva, que desencadeia a dor, quanto a informação tátil com potencial para gerar alguma sensação agradável.

William Antonio Gonçalves

Referência: Choi S, Hachisuka J, Brett MA, et al. Parallel ascending spinal pathways for affective touch and pain. Nature. 2020;587(7833):258-263. doi:10.1038/s41586-020-2860-1

Alerta submetido em 07/12/2020 e aceito em 07/12/2020.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Colaborador Sênior

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores de Conteúdo

- **Cristiane Flora Villarreal**

- Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

- Principal área de interesse: dor e analgesia, terapia celular

- E-mail: cfv@ufba.br

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Associada na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo e Doutor em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

- Principal área de interesse: estudo molecular da dor e da inflamação

- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Amanda Paula Mendonça da Costa
- Anne Caroline Nunes Carmo
- Aryanne Faustino Albernaz
- Daniel Souza Lemos
- Giovanna França Alves
- Giulia Moreira Dias
- Ivanete de Freitas Lisboa
- Júlia Eduarda Batista de Almeida
- Kamila Gonçalves Tortorelli
- Ketley Paiva Cabral
- Laura Borges Lopes Garcia Leal
- Luíza Beatriz Carvalho Cunha
- Maria Cecília Euclides de Oliveira
- Mariana Lôbo Moreira
- Mateus Souza Neiva
- Paula Muniz Machado

- Rafael do Couto Campos de Jesus

- **Equipe da Universidade Federal da Bahia**
- Alyne Almeida de Lima
- Daniela Caputo Dorta
- Diego Francisco de Agnelo Silva
- Eduardo Lima Wândega
- Gessica Sabrina Assis
- Giulia Magno Rocha Oliveira
- Jamile de Souza Moraes
- Letícia Santos Almeida
- Luíza França Opretzka
- Pedro Santana Lauria
- Renan Fernandes do Espírito Santo

- **Equipe do Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP**
- Arthur Alves Coelho
- Bruna Felippe Ferreira

- Camilla Rizzo Nappi
- Larissa Fernanda Matias Werworn
- Larissa Menegassi
- Laura Colete Cunha
- Yurie Sato

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.